



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 50 084 A1 2004.05.06

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 50 084.3
(22) Anmeldetag: 25.10.2002
(43) Offenlegungstag: 06.05.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 45/00

(71) Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(74) Vertreter:
Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

(72) Erfinder:
Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE;
Kugelmann, Heinrich, 52068 Aachen, DE; Langner,
Klaus-Dieter, Dr., 52078 Aachen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu
ziehende Druckschriften:

EP 12 01 233 A1
WO 1999/32 120 A1
WO 2003/0 13 479 A1
WO 2003/0 13 476 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

(a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff;

(b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,

(c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential,

(d) wenigstens ein Emetikum.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehrere der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum.

[0002] Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem medizinischen Bestimmungszweck entsprechen.

[0003] So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Erzielen rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

[0004] Orale Darreichungsformen, die solche Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei der Einnahme mißbräuchlich hoher Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch einen Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z.B. gemörsert, und z.B. durch Schnupfen über die Nase appliziert. Bei einer weiteren Form des Mißbrauchs wird der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei diesen Formen der Applikation kommt es zu einem gegenüber der oralen Applikation beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

[0005] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, eine Darreichungsform für Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation deren therapeutische Wirkung gewährleistet, bei einer mißbräuchlichen Einnahme jedoch nicht die vom Mißbraucher gewünschte Wirkung entfalten.

[0006] Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäße, gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform gelöst, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum.

[0007] Die Komponenten (a) bis (d) sind jeweils für sich allein bereits zur Sicherung der Darreichungsform gegen Mißbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen und/oder parenteralen Mißbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen Mißbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen Mißbrauch und die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen und/oder oralen und/oder nasalen Mißbrauch. Durch die erfindungsgemäße Kombination von wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, die erfindungsgemäße Darreichungsform noch effektiver gegen Mißbrauch zu schützen.

[0008] In einer Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Darreichungsform drei der Komponenten (a)-(d) in der Mißbrauchskombination auf, vorzugsweise (a), (b) und (c) oder (a), (b) und (d).

[0009] In einer weiteren Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(d) auf.

[0010] Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann, ebenso wie die einzusetzenden Mengen und Verfahren zu ihrer Herstellung, an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

[0011] Eine Kombination von zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d) eignet sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend

aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

[0012] Besonders eignet sich eine Kombination von zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d) zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden, Tranquillantien sowie weitere Betäubungsmitteln, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-α-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-7α[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endoethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/ D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clonazepam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2-chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoyloxy-2β(1αH,5αH)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphan, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6α-morphinan-3-ol (Dihydrocodein), 4,5α-Epoxy-17-methyl-3,6α-morphinandiol (Dihydromorphan), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimehylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5α-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5α-Epoxy-7α-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-ethenomorphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5α-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphan), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinan-3-ol (Levorphanol), Levophenacetylmorphin, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)-α-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbammat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,α-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5α-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (Morphin), Myrophin, (±)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10α-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6αH)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium),

7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrialkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Propenidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N(2-pyridyl)propionamid, Methyl[3-[4-methoxycarbonyl-4-(Nphenylpropanamido)piperidino]propanoat] (Remifentanyl), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-[4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilid (Sufentanyl), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetraze-pam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

[0013] Sofern die Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Sicherung durch die Komponente (c) umfaßt, eignet sie sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

[0014] Besonders geeignet ist eine die Komponente (c) umfassende Kombination zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden sowie weiteren Betäubungsmitteln, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-[1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl]propionanilid (Alfentanyl), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3 β benzoyloxy-2 β (1 α H,5 α H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), Cyclorphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6amorphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacilmorphan, Lofentanil, 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), 2-(Benzhydriylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (*Opium*), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazo-

cin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), α -(2-Piperidyl)benzhydriylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(Nphenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanyl), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

[0015] Die Verbindungen (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind z.B. aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0016] Die erfindungsgemäße Darreichungsform enthaltend eine Kombination aus wenigstens zwei der Komponenten a)-d) eignet sich auch zur Verhinderung des Mißbrauchs von Stimulanzien, bevorzugt solcher, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

[0017] Sofern die Kombination zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (a) umfaßt, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Mißbraucher so unangenehm ist, daß der die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Es wurde zudem gefunden, daß üblicherweise diese den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Mißbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

[0018] Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

[0019] Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

[0020] Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0021] Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.

[0022] Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

[0023] Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

[0024] Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (a) einen oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), auf.

[0025] Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

[0026] Besonders bevorzugt ist der Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfölen, Methylmercaptosenfölen oder Methylsulfonylsenfölen, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

[0027] Eine weitere Möglichkeit, die erfindungsgemäße Darreichungsform zusätzlich gegen Mißbrauch zu sichern, besteht darin, ihr wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Mißbrauchsverhindernde Komponente (b) zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0028] Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute.

[0029] Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, daß dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Des weiteren führt sie dazu, daß der erhaltene Extrakt beim Einbringen in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit der Komponente (a) und/oder (d) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen und/oder Erbrechen.

[0030] Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Extraktes würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

[0031] Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird dieses in einer entsprechenden Darreichungsform formuliert, die so erhaltene Darreichungsform zerkleinert, vorzugsweise gemörsert, und mit 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25°C extrahiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform.

[0032] Sofern in der erfindungsgemäßen Darreichungsform eine Mißbrauchssicherung durch eine Kombination enthaltend die Komponente (b) vorgesehen ist, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®), CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.% der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

[0033] Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

[0034] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen in der mißbrauchssichernden Kombination als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

[0035] Überraschenderweise ist es möglich, die Wirkstoffe und zumindest das viskositätserhöhende Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu kombinieren, ohne daß die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform gegenüber einer entsprechenden Darreichungsform, die das viskositätserhöhende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.

[0036] Selbstverständlich ist es aber auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die Wirkstoffe in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der Darreichungsform zu kombinieren, wie nachstehend be-

schrieben.

[0037] Des weiteren kann die erfindungsgemäße Darreichungsform in der Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge räumlich getrennt von Wirkstoff und der Komponente (a) und/oder (b) vorzugsweise vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten sollte.

[0038] Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

[0039] Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opiat oder ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

[0040] Weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

[0041] Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

[0042] Sofern die Kombination zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anwendung von der gegebenenfalls vorhandenen Komponente (a) und/oder (b) und dem Wirkstoff vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

[0043] Geeignete Emetika zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

[0044] Sofern die Kombination zur Sicherung gegen Mißbrauch die Komponente (d) enthält, kommt in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0045] Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt ≥ 20 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 40 mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

[0046] Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

[0047] Die Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann in vielfältiger Art und Weise nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Methoden zur Formulierung der Darreichungsform sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0048] Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur oralen Applikation.

[0049] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor.

[0050] Eine besonders einfache Art der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, zwei oder mehr der Komponenten (a)-(d) mit dem Wirkstoff bzw. den Wirkstoffen und ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen zu mischen und dieses Gemisch in eine Kapsel abzufüllen oder zu einer Tablette zu verpressen, sofern im Hinblick auf die Komponenten (c) bzw. (d) bei der bestimmungsgemäßen, oralen Applikation die Toleranzgrenzen eingehalten werden. Bei dieser Art der Formulierung der Darreichungsform ist darauf zu achten, daß die Komponenten (c) und/oder (d) so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des

Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

[0051] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) in einer Dosierung, die so gewählt ist, daß bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung der Darreichungsform versehentlich, insbesondere durch Kinder, oder beim Mißbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

[0052] Orale osmotische therapeutische Systeme sowie geeignete Materialien und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0053] Sofern aber eine Kombination zur Sicherung der Darreichungsform enthaltend die Komponenten (c) und/oder (d) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, daß sie bei einer mißbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Mißbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (A) und die Komponenten (c) und/oder (d) in wenigstens einer Untereinheit (B) vorliegen, und wobei die Komponenten (c) und (d) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht ihre Wirkung entfalten.

[0054] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform beide Komponenten (c) und (d) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (B) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, beide Komponenten (c) und (d) in ein- und derselben Untereinheit (B) vor.

[0055] Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen nur den (die) Wirkstoff(e) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) oder nur den (die) Antagonisten) und/oder das Emetikum (die Emetika) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten.

[0056] Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und (d) in Untereinheiten (A) und (B) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, daß bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) im Körper praktisch nicht freigesetzt werden, nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, daß sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt. Der Fachmann versteht, daß diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c) und (d) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

[0057] Wird eine entsprechende erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (d) in Untereinheiten (B) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes manipuliert, z.B. durch zermörsern und ggf. extrahieren des so erhaltenen Pulvers mit einem geeigneten Extraktionsmittel, wird neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls (a) und/oder (b) auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so daß sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung im Körper entfaltet und gegebenenfalls zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) entsprechende negative Wirkung beim Mißbraucher hervorruft und so den Mißbrauch der Darreichungsform verhindert.

[0058] Die Formulierung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und (d), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

[0059] Der Fachmann versteht, daß die ggf. vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (A) und (B) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (A) und (B) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Mißbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden.

[0060] In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten,

Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (A) als auch (B) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (A) von (B) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

[0061] Die Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt, in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, daß die Untereinheiten (A) und (B) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

[0062] Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (A) bzw (B) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Mißbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

[0063] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (A) und (B) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

[0064] Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (A) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (B) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (A)-(B) bzw. (A)(B)-(A) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

[0065] Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (B) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (A) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine ggf. quellbare Trennschicht (C) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (A) und (B) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (C) in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

[0066] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (A) einen Kern, der von der Untereinheit (B) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

[0067] Zwischen einer Schicht der Untereinheit (A) und einer Schicht der Untereinheit (B) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (C) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (A) von (B) aufweisen.

[0068] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (C) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

[0069] Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (B) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheiten (A) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschichten (C) mit wenigstens einer die Freisetzung des der Komponente (c) oder (d) verhindernden Barrierschicht (D) überzogen sein.

[0070] Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (A) und (B) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (C) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (A) und (B), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (C) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmedium, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (A) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

[0071] Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0072] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (A) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) enthaltenden Barrierschicht (B) bedeckt ist.

[0073] Der Fachmann versteht, daß die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheiten (A) bzw. (B) sowie ggf. der vorhandenen Trennschichten (C) und/oder der Barrierschichten (D) in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und der Komponente (c) und/oder (d) variieren. Die Materialien, die

über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

[0074] Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen.

[0075] Ist eine entsprechende Barrierschicht (D) zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, daß eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) praktisch ausgeschlossen ist.

[0076] Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind.

[0077] Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

[0078] Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niedriger Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

[0079] Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

[0080] Weitere, zur Formulierung der Barrierschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0081] Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxylalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

[0082] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (D) aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (B) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

[0083] Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muß aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten kann.

[0084] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

[0085] Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magen trakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0086] Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen

magensaftresistenten Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt N. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0087] Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben den Vorteil, daß sie durch eine beliebige Kombination von zwei oder mehr der Komponenten (a)-(d) gegen jegliche Art von Mißbrauch, vorzugsweise gegen oralen, nasalen und parenteralen Mißbrauch, geschützt sind, ohne daß bei bestimmungsgemäßer Applikation eine Beeinträchtigung des zu therapierenden Patienten oder eine Verminderung der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes zu befürchten ist. Sie lassen sich einfach und vergleichsweise kostengünstig produzieren.

[0088] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert, Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Beispiel 1

[0089] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	70 mg
Xanthan, NF	10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt:

Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Containermischer (Bohle LM 40) 15 min \pm 15 s bei einer Drehzahl von 20 \pm 1 U/min gemischt und auf einer Korsch EKO Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

[0090] Eine der Tabletten wird gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildet sich eine viskose, trübe Suspension. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0091] Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiel 2

[0092] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPas	40 mg
Xanthan, NF	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0093] Eine der Tabletten wurden gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 war; auch wurden mehr Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0094] Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiel 3

[0095] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Xanthan, NF	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0096] Eine der Tabletten wurde gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 und war; auch wurden noch mehr Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0097] Eine gemörserte Tablette wurde zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf. Beispiele 4-7

[0098] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	4	5	6	7
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)	10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)		10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)			10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)				10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	113 mg	113 mg	113 mg	113 mg
Cayennepfeffer	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Gesamtmenge	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0099] Die Tabletten wurden gemörsert und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0100] Eine gemörserte Tablette wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiele 8-13

[0101] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	8	9	10	11	12	13
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 15.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 15.000 mPas	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Xanthan, NF	10 mg	30 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)			10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)				10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)					10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)						10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	112,9 mg	112,9 mg	112,9 mg	112,95 mg	112,95 mg	112,95 mg
Capsaicin, mikronisiert	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0102] Eine Tablette wurde gemörsert und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0103] Eine gemörserte Tablette wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf.

Beispiele 14-18

[0104]

Kapseln mit folgender Zusammensetzung der einfachen Pulvermischung pro Kapsel (Kapselgröße 4)

Beispiel	14	15	16	17	18
Morphinsulfat Pentahydrat	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Xanthan, NF	10 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)		10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)			10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)				10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)					10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	63 mg	63 mg	63 mg	63 mg	63 mg
Cayennepfeffer	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Magnesiumstearat	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

[0105] Das Pulver aus den Kapseln wurde gemörstert und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension; auch wurden Luftblasen eingeschlossen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wird diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm aufgezogen, wobei das Aufziehen aufgrund der Viskosität sehr erschwert ist. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert werden, die sich nicht mit dem Wasser mischen. Unter Rühren werden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; nach einigen Minuten sind immer noch die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

[0106] Das gemörsterte Pulver wurden jeweils zu einer 10 cm langen Linie ausgezogen und durch ein Röhrchen in die Nase eingesaugt. Bereits nach dem ersten cm wurde die Nase derart gereizt, daß das dringende Bedürfnis des Entfernen des Pulvers durch Niesen erzeugt wurde, eine weitere nasale Zufuhr des restlichen Pulvers ist nicht mehr möglich. Nach dem Abniesen klang die Nasenreizung ab, und nach ca. 10 min war der Reiz weitgehend verschwunden. Wiederholungsbedürfnis kommt nicht auf. Die folgenden Mengenangaben beziehen sich jeweils auf die Zusammensetzung einer Darreichungsform. Eine Charge eines Herstellgangs besteht aus 1000 solcher Darreichungsformen.

Beispiel 19

Manteltabletten

[0107]

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

[0108] Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

[0109]

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	155 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

[0110] Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 20

Manteltabletten

[0111]

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

[0112] Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

[0113]

Mantel

Oxycodon-Hydrochlorid	30 mg
Srühgetrocknete Lactose	290 mg
Eudragit RSPM	70 mg
Stearylalkohol	115 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	10 mg

[0114] Oxycodon-Hydrochlorid, sprühgetrocknete Lactose und Eudragit RSPM werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermisch. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und durch ein 2,5 mm Sieb gesiebt. Anschließend wird das Granulat erneut wie vor beschrieben getrocknet und durch ein 1,5 mm Sieb gegesiebt. Der Stearylalkohol wird bei 60-70°C geschmolzen und in einem Mischer zu dem Granulat gegeben. Nach dem Abkühlen wird die Masse zusammen mit Cayennepfeffer, Magnesiumstearat und Talkum durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Vom so er-

haltenen Granulat wird in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten ca. 265 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 265 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 21

Manteltabletten

[0115]

Kern

Natrexonhydrochlorid	50 mg
Sprühgetrocknete Lactose	46 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

[0116] Alle Bestandteile werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

[0117]

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

[0118] Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprüht.

[0119]

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	155 mg
Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

[0120] Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 22

Multipartikuläre Form

[0121]

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

[0122] Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0123]

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

[0124] Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8%ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

[0125]

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg

[0126] Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und Talkum wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüht und getrocknet. Die Pellets werden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0127]

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

[0128] Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

[0129] Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets und 165 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 23

Multipartikuläre Form

[0130]

Antagonisten Pellets

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Lactose	7 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	20 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

[0131] Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0132]

Überzug auf Antagonisten Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

[0133] Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht über-

zogenen Pellets beträgt.
[0134]

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg

Cayennepfeffer	5 mg
Talkum	10 mg

[0135] Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und Cayennepfeffer und Talkum werden in der Lösung dispergiert. Die Suspension wird in bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüht und getrocknet. Die Pellets werden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0136]

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

[0137] Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

[0138] Pro Kapsel werden jeweils 55 mg überzogene Antagonisten Pellets und 170 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 2 abgefüllt.

Beispiel 24

Manteltabletten

[0139]

Kern

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

[0140] Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

[0141]

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

[0142] Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht.

[0143]

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	164,9 mg
Capsaicin, mikronisiert	0,1 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

[0144] Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 25

Orales osmotisches therapeutisches System (OROS)

[0145]

Wirkstoffschicht

Morphinsulfat Pentahydrat	125 mg
Macrogol 200 000	280 mg
Povidon (MGN 40 000)	26 mg
Cayennepfeffer	15 mg
Magnesiumstearat	4 mg

[0146] Morphinsulfat und Macrogol werden in einem Planetenmischer trocken gemischt und anschließend unter langsamer Zugabe einer Lösung des Povidon in 115 mg Ethanol zu einer feuchten Masse angeteigt, die dann durch ein 0,8 mm Sieb getrieben werden. Nach 24 Stunden Trocknen bei Raumtemperatur in einem Abzug werden die Partikel zusammen mit dem Magnesiumstearat und Cayennepfeffer durch ein 1,0 mm Sieb getrieben und in einem Containermischer gemischt.

[0147]

Push-Schicht

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPas	13 mg
Natriumchlorid	80 mg
Macrogol 7 000 000	166 mg
Magnesiumstearat	1 mg

[0148] Natriumchlorid, Macrogol und die Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose werden in einem Wirbelschichtgranulator 3 Minuten trocken gemischt und anschließend durch Aufsprühen einer Lösung der zweiten Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose in 75 mg unter Zufuhr von Warmluft granuliert und getrocknet. Das Granulat wird anschließend zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 2,5 mm Sieb in einer Comil getrieben.

[0149]

Emetikaschicht

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

[0150] Emetin und Hydriertes Rizinusöl werden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

Herstellung der 3-Schichttabletten

[0151] Pro Tablette werden 100 mg des Granulates der Emetikaschicht, 260 mg der Push-Schicht und 450 mg der Wirkstoffschicht werden nacheinander in die Matrize einer geeigneten Tablettenpresse gefüllt und zu einer 3-Schichttablette verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	38 mg
Macrogol 3350	2 mg

[0152] Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht. Durch den Überzug werden zwei Löcher von 0,75 mm gebohrt um die Wirkstoffschicht mit der äußeren Umgebung des Systems zu verbinden.

[0153] Beispiel 26

Orales osmotisches therapeutisches System

[0154] Es wird wie bei Beispiel 25 vorgegangen mit dem Unterschied, daß die Emetikaschicht folgende Zusammensetzung aufweist:

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

[0155] Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und Hydriertes Rizinusöl werden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

[0156] Alle übrigen Herstellschritte erfolgen wie in Beispiel 25 dargestellt.

Beispiel 27

Manteltabletten

[0157]

Kern

Natrexonhydrochlorid	50 mg
Sprühgetrocknete Lactose	46 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

[0158] Alle Bestandteile werden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

[0159]

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

[0160] Die Überzugsbestandteile werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprüht.

[0161]

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Xanthan, NF	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	155 mg

Cayennepfeffer	10 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

[0162] Alle Mantelbestandteile werden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 270 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 270 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 28

Multipartikuläre Form

[0163]

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

[0164] Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0165]

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

[0166]

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg
Xanthan	30 mg

[0167] Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und die Hälfte des Talkums wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 55°C in einem Rotogranulator (Fa. Glatt) auf die rotierenden Nonpareils aufgesprüht, das Xanthan wird als Pulver im Gemisch mit der zweiten Hälfte des Talkums in die Masse der befeuchteten, rotierenden Pellets kontinuierlich zugeführt. Nach Abschluß der Trocknung werden die Pellets mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0168]

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	12,0 mg
Glycerolmonostearat	2,4 mg
Talkum	2,4 mg
Titandioxid	1,2 mg

Mengenangaben pro 180 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

[0169] Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

[0170] Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets und 198 mg überzogene Analgetica Pellets gemischt und in Hartgelatinekapselformen der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 29

Multipartikuläre Form

[0171]

Emetika Pellets

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

[0172] Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granulierte Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0173]

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht über-

zogenen Pellets beträgt.
[0174]

Antagonisten Pellets

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Lactose	7 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	20 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

[0175] Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wird die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wird in einem Nica-Extruder durch eine Matrice mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0176]

Überzug auf Antagonisten Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	4,75 mg
Macrogol 3350	0,25 mg
Titandioxid	0,25 mg

Mengenangaben pro 50 mg Emetikapellets

[0177] Celluloseacetat und Macrogol werden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) 3,8% ige Lösung gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

[0178]

Analgetica Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Capsaicin	0,1 mg
Talkum	9,9 mg
Xanthan	30 mg

[0179] Morphinsulfat und Povidon werden in Gereinigtem Wasser gelöst und die Hälfte des Talkums wird in der Lösung dispergiert. Capsaicin wird als 10%ige Lösung in Ethanol gelöst und die Lösung wird der Suspension zugegeben. Die Suspension wird in bei 55°C in einem Rotogranulator (Fa. Glatt) auf die rotierenden Nonpareils aufgesprüht, das Xanthan wird als Pulver im Gemisch mit der zweiten Hälfte des Talkums in die Masse der befeuchteten, rotierenden Pellets kontinuierlich zugeführt. Nach Abschluß der Trocknung werden die Pellets mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

[0180]

Überzug auf Analgetica Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD 30, FMC Corporation)	12,0 mg
Glycerolmonostearat	2,4 mg
Talkum	2,4 mg
Titandioxid	1,2 mg

Mengenangaben pro 180 mg Analgetica Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

[0181] Ethylcellulose Dispersion wird 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat wird unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid werden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetica Pellets werden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets beträgt.

Kapseln

[0182] Pro Kapsel werden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets, 55 mg Antagonisten Pellets und 198 mg überzogene Analgetica Pellets mit Gelbildner gemischt und in Hartgelatine kapseln der Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential zwei oder mehr der nachfolgenden Komponenten a)-d) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential
- (d) wenigstens ein Emetikum.

2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie drei der Komponenten (a)-(d) aufweist, vorzugsweise (a), (b) und (c) oder (a), (b) und (d).

3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie sämtliche Komponenten (a)-(d) aufweist.

4. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2 enthaltend zwei oder drei der Komponenten (a), (b) und (d), **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

5. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl} propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-α-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5αepoxy-7α[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endoethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam),

5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1 α H,5 α H)-tropan-carboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphan, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6 α -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6Hbenzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11btetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphan), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3Himidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Nor-morphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphan, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α , α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propionat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-[4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexen-

yl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam), Ethyl(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 enthaltend die Komponente (c), dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-α-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-7α[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endoethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3βbenzoyloxy-2β(1αH,5αH)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Codein), Cyclorphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6α-morphinan-3-ol (Dihydrocodein), 4,5α-Epoxy-17-methyl-3,6α-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6Hbenzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5α-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5α-Epoxy-7α-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5α-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinan-3-ol (Levorphanol), Levophenacylmorphinan, Lofentanil, 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), N-(3-Chlorpropyl)-α-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,α-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5α-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (Morphin), Myrophin, (±)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10α-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6αH)-on (Nabilon), Nalbuphen, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), α,α-Dimethylphenethylamin (Phentermin), α(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(Nphenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), Ethyl(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, (1R,2R,4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere Stimulantien enthält, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Me-

thylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

9. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der reizende Stoff der Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.

10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der reizende Stoff der Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.

11. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Scharfstoffdroge ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer).

12. Darreichungsform gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhaltsstoff eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.

13. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhaltsstoff ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

14. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) ein oder mehrere viskositätserhöhende Mittel aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarrakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180®).

15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie die viskositätserhöhenden Mittel in einer Menge von ≥ 5 mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit aufweist.

16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist der Komponente (c) ein Opiat- oder Opioid-Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und jeweils entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Basen, Salze und Solvate, zum Einsatz kommt.

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 4 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist der Komponente (c) für ein Stimulanz ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol zum Einsatz kommt.

18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Emetikum der Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von *Radix Ipecacuanhae* (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.

19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff

bzw. die Wirkstoffe von der Komponente (c) und/oder (d) räumlich getrennt ist, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (A) und die Komponenten (c) und/oder (d) in wenigstens einer Untereinheit (B) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (B) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht ihre Wirkung entfalten.

20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß beide der Untereinheiten (A) und (B) in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselformen, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert, vorliegen, wobei sowohl für die Untereinheit (A) als auch (B) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird.

21. Darreichungsform gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen weitgehend identisch gestalteten multipartikulären Formen der Untereinheit (A) bzw (B) auch visuell nicht unterscheidbar sind.

22. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheiten (A) und (B) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet sind.

23. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die schichtförmigen Untereinheiten (A) und (B) vertikal oder horizontal zueinander angeordnet sind.

24. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (B) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (A) vollständig umhüllt wird.

25. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (A) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (B) umhüllt wird, wobei diese Umhüllung wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

26. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Schichten der Untereinheiten (A) und (B) wenigstens eine, ggf. quellbare Trennschicht (C) angeordnet ist.

27. Darreichungsform gemäß Anspruch 22 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt.

28. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22, 23, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, die freie Oberfläche der Untereinheit (B) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit (A) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Trennschicht (C) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) verhindernden Barrierschicht (D) überzogen ist.

29. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 22, 23, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen den Untereinheiten (A) und (B) eine Push-Schicht (P) aufweist und sämtliche freie Oberflächen des Schichtaufbaus aus den Untereinheiten (A) und (B), der Push-Schicht (P) und ggf. der Trennschicht (C) mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für das Freisetzungsmedium durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (A) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

30. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (A) die Form einer Tablette hat, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit wenigstens einer das Emetikum enthaltenden Barrierschicht (D) bedeckt ist.

31. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.

32. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31 zur oralen Verabreichung.

33. Darreichungsform gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.

34. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 19 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß sie in wenigstens einer Untereinheit A und/oder wenigstens einer Untereinheit B die Komponente (a) und/oder (b) enthalten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

